

Balance entre las especies reactivas y los sistemas antioxidantes en la gestación normal

Balance between reactive species and antioxidant systems in a normal pregnancy

Jesús Corría Osorio ^I; Elio Cruz Manzano ^{II}

^I Residente de 2do año en Medicina General Integral. Profesor Instructor de Inmunología y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley". Filial Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Máster en Bioquímica. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley". Filial Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

La gestación es un estado caracterizado por un incremento, estrictamente regulado, de los procesos oxidativos en la madre y en el producto de la concepción, determinado por un aumento en el consumo de dióxígeno, y por la utilización de algunas especies reactivas en varios procesos celulares importantes para el desarrollo materno-fetal. El desbalance a corto y/o largo plazo del equilibrio antioxidantes/prooxidantes a favor de estos últimos provoca estrés oxidativo y daño a biomoléculas, pérdida de sus funciones y muerte celular, lo que pudiera afectar la evolución normal de la gestación. Por este motivo resulta importante conocer cómo se regula el estado redox en este período. En la presente revisión se muestran algunos de los principales estudios y se discuten resultados que evidencian el papel de las especies reactivas y los sistemas antioxidantes en la gestación normal.

Palabras clave: Estrés oxidativo, gestación, peso fetal, bajo peso al nacer, especies reactivas, sistemas antioxidantes, estado redox.

ABSTRACT

Pregnancy is a state characterizing by an increase, strictly regulated of oxidative processes in mother and in fetus, determined by an increase of dioxygen consumption, and by use of some reactive species in some cellular processes significant for mother-fetus development. Short- and long-term lack of anti-oxidant/pro-oxidant balance, favouring these later, provoke oxidative stress and damage to bio-molecules, loss of functions and apoptosis, affecting the normal course of pregnancy. Thus, it is important to know regulation of redox state in this period. In present review are showed some of main studies and results discussed evidencing role of Reactive Species and Anti-oxidant systems in normal pregnancy.

Key words: Oxidative stress, pregnancy, fetal weight, low-birth weight, reactive species, anti-oxidative systems, redox state.

Numerosos estudios demuestran que la gestación es un estado de estrés oxidativo,^{1,2} el cual es regulado estrictamente por diversos mecanismos, minimizando de esta forma los daños que pueden provocar las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno. Datos recientes, muestran que niveles fisiológicos de especies reactivas del oxígeno (ERO) en determinadas etapas de la gestación, regulan la función celular, a través del control de la producción y activación de sustancias con gran actividad biológica, capaces de activar muchas vías de señalización intracelular,³ lo que les confiere valor fisiológico a las especies reactivas en este período.

La implantación del blastocisto, además de un estricto control genético intrínseco al trofoblasto, requiere de la acción local de diferentes factores maternos, entre ellos, los estrógenos muestran efectos prooxidantes y antioxidantes sobre los lípidos. En esta etapa las defensas antioxidantes dependen principalmente de la regulación de los niveles de glutatión reducido (GSH) a través de la estimulación del sistema glutatión peroxidasa/reductasa.⁴ La activación de la glutatión reductasa (GR) inducida por los estrógenos puede representar una respuesta adaptativa al estrés oxidativo, además ellos pueden directamente suprimir significativamente la generación de ERO en células endoteliales de venas umbilicales.⁵ Paradójicamente, estudios en ratones sugieren que los estrógenos incrementan la concentración de radical O_2^- al disminuir la actividad de la Superóxido Dismutasa (SOD) en el momento de la implantación.⁶ Para explicar este contraste experimental, a pesar de que los mecanismos exactos por los cuales los estrógenos regulan los procesos oxidativos no han sido completamente dilucidados, se ha propuesto que la actividad del sistema glutatión peroxidasa/reductasa es mayor en el útero receptivo, y luego disminuye cuando se produce la respuesta vascular estimulada por la invasión trofoblástica, regulando de esta forma los niveles uterinos de H_2O_2 .¹ Esto puede representar un paso importante en la cadena de procesos que favorecen la adhesión del blastocisto al endometrio. El H_2O_2 puede ser utilizado para la producción de OH, el cual puede inducir cambios en la fluidez de las membranas celulares a través de la peroxidación lipídica, necesarios para la unión del blastocisto al endometrio.⁷

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son las responsables de la remodelación de la matriz extracelular uterina durante la implantación del embrión, cuando los niveles de óxido nítrico (NO) están elevados.¹ Tal aseveración concuerda con el hallazgo de que altos niveles de NO en el sitio de implantación, junto con la formación de cGMP y productos de peroxidación de proteínas, son importantes en la inducción de la receptividad endometrial en ratas.⁸ Recientemente se ha demostrado además, que la inducción de las MMPs para la invasión trofoblástica

durante la implantación en gestaciones humanas, es regulada por la disponibilidad de NO.⁹

Durante la embriogénesis, se han observado cambios en el estado oxidativo y en las defensas antioxidantes de diferentes células y tejidos en varias etapas de la diferenciación. Esto ha guiado a la formulación de la "teoría de los radicales libres y el desarrollo".^{1,10} Esta plantea que el tiempo y la formación de patrones, durante el desarrollo de un organismo, puede ser influenciado por la disponibilidad de O₂ y/o el estado redox intracelular.¹⁰ Las ERO envueltas en la modulación de diferentes cascadas de señalización durante esta etapa, pueden originarse del metabolismo del embrión, a través de varios mecanismos enzimáticos que pueden ser estimulados por numerosos factores ambientales, mientras que en la protección antioxidante endógena están implicadas principalmente las enzimas SOD, Glutatión Peroxidasa (GSH-Px) y gamma- glutamilcisteína sintasa, cuyos transcritos se han encontrado en el ovocito, embrión y oviducto.¹ Por otro lado la protección extrínseca es representada por antioxidantes no enzimáticos como la hipotaurina, taurina y vitamina C.¹¹

Experimentos *in vitro* muestran que el incremento en la utilización del O₂ por el embrión está relacionado con un aumento en la generación de ERO.¹² La extensión de estos resultados a modelos murinos demuestra que el exceso de radicales libres está envuelto en el bloqueo del desarrollo.¹³ Se conjetura que la formación de ERO puede iniciar y propagar un proceso inflamatorio que resulta en la apoptosis de células del futuro tejido placentario.¹⁴ Contrariamente, estudios realizados en modelos animales demuestran efectos positivos de algunas ER en el desarrollo y la morfogénesis del embrión. Por ejemplo, en modelos murinos, bajas concentraciones de NO estimulan significativamente el desarrollo del trofoblasto.¹⁵

Para muchos investigadores no hay dudas de que la influencia de las ER sobre la circulación útero-placentaria es esencial para garantizar una morfogénesis adecuada,¹ lo que implica una estricta regulación de la expresión espacial y temporal de las enzimas antioxidantes. Por ejemplo, en ratas, la actividad de estas enzimas varía de la forma siguiente: sobre los días 10 y 11 de la gestación, aumenta, esto es cuando ya se ha formado el sistema cardiovascular y comienza entonces el metabolismo aerobio. A partir de aquí se ha comprobado que alcanza un valor que se mantiene constante o puede seguir aumentando según la progresión de la gestación.¹⁶ Este gradual desarrollo de la capacidad antioxidante implica que bajo condiciones normales el embrión pueda contrarrestar el estrés oxidativo, pero esto puede fallar bajo ciertas condiciones patológicas, provocando daño celular y tisular potencialmente capaz de afectar el curso de la morfogénesis.¹⁷

El rol de las ER en la regulación del flujo sanguíneo útero placentario y el tono miometral y cervical durante el embarazo avanzado y la labor de parto, ha sido extensivamente investigado.

Un adecuado flujo sanguíneo útero-placenta-feto es esencial para un buen crecimiento fetal.¹ El óxido nítrico liberado por las células endoteliales de la placenta, arterias uterinas, y vasculatura umbilical, inhibe la activación plaquetaria y promueve la dilatación de la vasculatura útero-placentaria-fetal, por lo que disminuye la resistencia vascular en estas estructuras y facilita el flujo sanguíneo al feto.¹

Por otra parte durante esta etapa del embarazo existe un aumento de la peroxidación lipídica y altos niveles de marcadores de estrés oxidativo, tales como O₂⁻, hidropéroxidos, malondialdehído y otras sustancias reactivas al ácido

tiobarbitúrico, que alcanzan sus concentraciones máximas durante el segundo trimestre, y entonces declinan hasta el término.^{1,18-20} Paralelamente se ha comprobado un aumento progresivo en la actividad de varios sistemas antioxidantes maternos principalmente hacia el tercer trimestre, tales como la glutatión peroxidasa en eritrocitos y la SOD extracelular,¹⁸⁻²⁰ presumiblemente como respuesta homeostática al incremento de los intermediarios reactivos que pudiera explicar el descenso de estos últimos en el tercer trimestre. En una gestación normal la proporción prostaciclina/tromboxano es mayor que 1, sugiriendo la efectividad de los sistemas antioxidantes sobre el estrés oxidativo.²¹

Mecanismos generadores de especies reactivas en la placenta

La placenta es una estructura muy rica en mitocondrias.^{22,23} Se estima que aproximadamente entre el 2 y el 5 % del dioxígeno es reducido parcialmente en este organelo originando radical O_2^- .^{1,24} Muchos investigadores consideran que el O_2^- es el radical más activo en la placenta normal.²³ Otros muestran a las mitocondrias como una fuente potencial de peróxidos lipídicos en la placenta, indicando también que es un radical muy activo. Hay coincidencia en que una parte considerable del estrés oxidativo en el embarazo, se deriva del incremento significativo de la masa mitocondrial a medida que progresa la gestación.^{22,23}

Many y otros²⁵ han informado acerca de la expresión de la Xantina Oxidasa (XO), una enzima generadora de O_2^- , en las microvellosidades, estroma y células endoteliales de la placenta e incluso han demostrado que su actividad aumenta ligeramente con la evolución de la gestación.²⁶ La exposición a un periodo de hipoxia seguido por reperfusión, incrementa la actividad de la XO, con un aumento de la nitrotirosina en el trofoblasto y a la activación de varias vías de apoptosis.²⁶ Considerando que inicialmente la placenta se desarrolla en un ambiente hipóxico,²⁷ el establecimiento de la circulación útero-placentaria constituye una situación de reperfusión que puede aumentar la actividad de esta enzima, se generan en este momento importantes cantidades de O_2^- .

Recientemente *Poston* y otros²⁴ informaron acerca de la expresión de la NADPH oxidasa en el citotrofoblasto y en las microvellosidades y evaluaron la producción del radical O_2^- derivado de ella en los tejidos placentarios de gestantes normales, obtenidas a diferentes edades gestacionales. Se encontró que la mayor actividad se registra entre las 7-13 semanas de la gestación. A partir de aquí se ha derivado la cuestión de si es posible que él pueda contribuir a la diferenciación y proliferación del trofoblasto. *Manes*²⁸ sugiere que la NADPH oxidasa pudiera actuar como un "sensor de oxígeno" en la regulación de la diferenciación del citotrofoblasto a sinciotrofoblasto cuando se incrementa la tensión de oxígeno al final del primer trimestre, además el crecimiento placentario pudiera ser regulado también por ciertos factores de crecimiento cuya expresión es sensible y dependiente de las variaciones del estado redox, por ejemplo varios factores angiogénicos.²⁹

La óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), fue inmunolocalizada en el endotelio de las microvellosidades y en el sinciotrofoblasto y su expresión *in vitro* se incrementa en este último sitio cuando se va diferenciando del citotrofoblasto.³⁰ La tipo II u óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), se expresa en las células de Hofbauer (macrófagos placentarios).³¹ Estas enzimas generan óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador de la vasculatura placentaria manteniendo el tono vascular basal y atenuando la acción de los vasoconstrictores.

Antioxidantes en la placenta

Se ha informado sobre la actividad de enzimas antioxidantes en la placenta humana tales como la MnSOD, Cu-ZnSOD, Catalasa, GPx, Glutación S-transferasa, la Tiol-sulfuro oxidorreductasa, así como la presencia de antioxidantes secundarios endógenos como el glutatión reducido y exógenos como las vitaminas E y C.³² También se ha reportado un aumento en la expresión de los genes de las enzimas antioxidantes catalasa, glutatión peroxidasa y SOD dentro de la placenta, cuando se produce el incremento en la tensión de O₂ al final del primer trimestre como consecuencia del establecimiento de la circulación útero placentaria, situación esta última, que genera abundantes especies reactivas.³² Varios estudios han mostrado un incremento progresivo de estos sistemas a medida que avanza la gestación, principalmente hacia el tercer trimestre, posiblemente como un mecanismo de respuesta adaptativa al estrés oxidativo que se genera durante el embarazo normal.³²⁻³⁶

A pesar de los probados efectos dañinos de las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, su papel fisiológico en la regulación de diversos procesos durante la gestación normal es innegable. En definitiva las bajas concentraciones de ERO estimulan la proliferación celular, también la expresión de diversos genes relacionados con la morfogénesis, entre ellos los que codifican para muchos factores de transcripción.³⁷

Estrés oxidativo y peso al nacer

El peso al nacer depende directamente de la ganancia de peso fetal. El peso fetal es el indicador más sensible de la nutrición y el crecimiento del feto. Los determinantes del peso fetal son el potencial genético, el ambiente materno y la función útero-placentaria.³⁸

El 95 % de la ganancia de peso fetal ocurre durante las últimas 20 semanas de gestación,³⁹ y se ha reportado que en el tercer trimestre del embarazo es donde se produce un mayor incremento en el peso fetal.⁴⁰⁻⁴³ En este período se constituyen fundamentalmente las reservas energéticas fetales.³⁸

De manera que se puede plantear que en esta etapa existirá una mayor probabilidad de afectación del peso fetal ante la exposición de la gestación a diversos factores. Una evidencia en la práctica clínica que apoya lo anterior es que en el Crecimiento Intrauterino Retardado (CIUR) asimétrico, trastorno del crecimiento fetal más frecuente (alrededor del 80 %) y que aparece en el tercer trimestre, el componente del crecimiento más afectado es el peso fetal. El estrés oxidativo se inserta en este contexto como un factor de riesgo potencial. Tomemos en cuenta que las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, a partir de su toxicidad sobre el ADN, proteínas y lípidos pueden afectar el potencial genético fetal a través de alteraciones en el patrón de expresión de genes claves para la ganancia de peso fetal, pueden además provocar disfunción endotelial, y de esta forma comprometer la estabilidad del ambiente materno⁴⁴ y la función útero-placentaria.³⁷ Todo esto podría ser, en principio, parte del fundamento molecular y celular para explicar la repercusión del estrés oxidativo materno, fetal y/o placentario sobre el peso fetal, y por consiguiente sobre el peso al nacer. Además el aumento en la actividad de varios sistemas antioxidantes hacia el tercer trimestre, el cual es el período crítico de la ganancia de peso fetal, sugiere la existencia de mecanismos homeostáticos maternos y placentarios, destinados en parte a proteger el peso fetal de las acciones perjudiciales de las ERO y ERN.

Varios reportes indican que el estrés oxidativo está envuelto en los defectos del desarrollo y del retardo del crecimiento del embrión.⁴⁵⁻⁴⁷ Un adecuado sistema antioxidante placentario y materno garantiza una adecuada ganancia de peso fetal.

⁴⁸⁻⁵¹ Jungwon M y otros ⁵¹ mostraron que los valores de los indicadores de estrés oxidativo son significativamente menores, y el peso al nacer mayor en gestantes entre 24 y 28 semanas de edad gestacional, con altos consumos de vitaminas C y E. Young-Ju y otros ⁵² encontraron que las concentraciones urinarias maternas de MDA y 8-OH-dG, se asocian inversamente con el peso al nacer, demostrando que un incremento en la concentración en orina de estos biomarcadores de estrés oxidativo, se asocia con bajo peso al nacer. Recientemente Karowicz-Bilinska y otros ⁵³ informaron que gestantes con CIUR asimétrico y edades gestacionales entre 34 y 38 semanas, mostraron niveles significativamente superiores de MDA y de 4 hidroxialcanos en comparación con gestantes normales, así como una disminución de la capacidad antioxidante total del suero.

Las evidencias expuestas muestran que las ER desempeñan un papel fisiológico en la regulación de diversos procesos durante la gestación, estimulando la proliferación celular, la expresión de diversos genes relacionados con la morfogénesis, la regulación de la circulación útero-placentaria-fetal y finalmente el trabajo de parto. Sin lugar a dudas el estrés oxidativo pudiera desempeñar un rol importante en la fisiopatología del bajo peso al nacer. Futuras investigaciones deben estar encaminadas a dilucidar los mecanismos moleculares y celulares que median la acción deletérea de las ER sobre el peso fetal y por consiguiente sobre el peso al nacer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biondi C, Pavan B, Lunghi L, Fiorini S, Vesce F. The role and modulation of the oxidative balance in pregnancy. *Curr Pharm Des.* 2005;11:2075-89.
2. Agarwal A, Gupta S, Sikka S. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:325-32.
3. Sugino N, Takiguchi S, Umekawa T, Heazell A, Caniggia I. Oxidative Stress and Pregnancy Outcome: A Workshop Report. *Placenta.* 2007;21:48-50.
4. Diaz-Flores M, Baiza-Gutman La, Pedron NN, Hicks JJ. Uterine glutathione reductase activity: modulation by estrogens and progesterone. *Life Sci.* 1999;65:2481-8.
5. Yen CH, Hsieh CC, Chou SY, Lau YT. 17 β -estradiol inhibits oxidized low density lipoprotein-induced generation of reactive oxygen species in endothelial cells. *Life Sci.* 2001;70:403-13.
6. Laloraya M, Jain S, Thomas M, Kopergaonkar S, Pradeep Kumar G. Estrogen surge: a regulatory switch for superoxide radical generation and implantation. *Biochem Mol Biol Int.* 1996;39:933-40.
7. Baiza-Gutman LA, Flores-Sanchez MM, Diaz-Flores M, Hicks JJ. Presence of uterine peroxidase activity in the rat early pregnancy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32:255-62.
8. Duran-Reyes G, Gomez-Melendez MR, Morali-de la Brena G, Mercado-Pichardo E, Medina-Navarro R, Hicks-Gomez JJ. Nitric oxide synthesis inhibition suppresses implantation and decreases cGMP concentration and protein peroxidation. *Life Sci.* 1999;65:2259-68.

9. Novaro V, Colman-Lerner A, Ortega FV, Jowerbraum A, Paz D, Lo Nostro F, et al. Regulation of metalloproteinase by nitric oxide in human trophoblast cells in culture. *Reprod Fertil Dev.* 2001;13:411-20.
10. Allen RG, Balin AK. Oxidative influence on development and differentiation: an overview of a free radical theory of development. *Free Radic Biol Med.* 1989;6:631-61.
11. Guerin P, El Mouatassim S, Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update.* 2001;7:175-89.
12. Goto Y, Noda Y, Mori T, Nakano M. Increased generation of reactive oxygen species in embryos cultured in vitro. *Free Radic Biol Med.* 1993;15:69-75.
13. Kwon HC, Yang HW, Hwang KJ, Yoo JH, Kim MS, Lee CH, et al. Effects of low oxygen condition on the generation of reactive oxygen species and the development in mouse embryos cultured in vitro. *J Obstet Gynecol Res.* 1999;25:359-66.
14. Ohyama K, Yuan B, Bessho T, Yamakawa T. Progressive apoptosis in chorion laeve trophoblast cells of human fetal membrane tissues during in vitro incubation is suppressed by antioxidative reagents. *Eur J Biochem.* 2001;268:6182-9.
15. Sengoku D, Takuma N, Horikawa M, Tsuchya K, Komori H, Sharifa D, et al. Requirement of nitric oxide for murine oocyte maturation, embryo development, and trophoblast outgrowth in vitro. *Mol Reprod Dev.* 2001;58:262-8.
16. Choe H, Hansen JM, Harris C. Spatial and temporal ontogenies of glutathione peroxidase and glutathione disulfide reductase during development of the prenatal rat. *J Biochem Mol Toxicol.* 2001;15:197-206.
17. Zaken V, Kohen R, Ornoy A. The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos in vivo and in vitro. *Early Pregnancy.* 2000;4:110-23.
18. Qanungo S, Mukherjea M. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol Cell Biochem.* 2000;215:11-9.
19. Uotila J, Tuimala R, Aarnio T, Pyykko K, Ahotupa M. Lipid peroxidation products, selenium-dependent glutathione peroxidase and vitamin E in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;42:95-100.
20. Tamura T, Olin KL, Goldenberg RL, Johnson KE, DuBard MB, Keen CL. Plasma extracellular superoxide dismutase activity in healthy pregnant women is not influenced by zinc supplementation. *Biol Trace Elem Res.* 2001;80:107-14.
21. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1690-94.
22. Jaffe R. First trimester utero-placental circulation: maternal-fetal interaction. *J Perinat Med.* 1998;26:168-74.

23. Casanueva E, Viteri F. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy. *J Nutr.* 2003;133:1700-08.
24. Poston L, Raijmakers M. Trophoblast, Oxidative Stress, Antioxidants and Pregnancy Outcome—A Review. *Placenta.* 2004;25:72-8.
25. Many A, Westerhausen-Larson A, Kanbour-Shakir A, Roberts JM. Xanthine oxidase/dehydrogenase is present in human placenta. *Placenta.* 1996;17:361-5.
26. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxiareoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res.* 2002;90:1274-81.
27. Lyall F, Barber A, Myatt L, Bulmer JN, Robson SC. Hemeoxygenase expression in human placenta and placental bed implies a role in regulation of trophoblast invasion and placental function. *FASEB J.* 2000;14:208-19.
28. Manes C. Human placental NAD(P)H oxidase: solubilization and properties. *Placenta.* 2001; 22:58-63.
29. Chen K, Thomas SR, Keane JF Jr. Beyond LDL oxidation: ROS in vascular signal transduction. *Free Radic Biol Med.* 2003;35:117-32.
30. Eis AL, Brockman DE, Pollock JS, Myatt L. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human villous and extravillous trophoblast populations and expression during syncytiotrophoblast formation in vitro. *Placenta.* 1995;16:113-26.
31. Myatt L, Eis AL, Brockman DE, Kossenjans W, Greer I, Lyall F. Inducible (type II) nitric oxide synthase in human placental villous tissue of normotensive, pre-eclamptic and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Placenta.* 1997;18:261-8.
32. Leslie Myatt, Xiaolan Cui. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol.* 2004;122:369-82.
33. Qanungo S, Mukherjea M. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol Cell Biochem.* 2000;215:11-9.
34. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Changes in concentration, localization and activity of catalase within the human placenta during early gestation. *Placenta.* 1998;19:27-34.
35. Watson AL, Palmer ME, Jauniaux E, Burton GJ. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age. *Placenta.* 1997;18:295-9.
36. Wang Y, Walsh SW. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Investig.* 1996;3:179-84.
37. Lunghi L, Ferretti M, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:6.

38. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatr.* 2003;58(Supl 2):55-73.
39. Albaigés G. Frontera entre feto pequeño para edad gestacional y restricción de crecimiento intrauterino. *Ginecología y Obstetricia Clínica.* 2004;5(1):8-21.
40. Largo RH, Wailli R, Duc G, Fanconi A, Prader A. Evaluation of perinatal growth. *Helv Pediatr Acta.* 1980;35:419-36.
41. Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Chile.* 1971;46:783-7.
42. Malvey J, Fontán F, Iglesias J. Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Maternal Valle de Hebrón. *An Esp Pediatr.* 1988;28:497-502.
43. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:756-62.
44. Esper Ricardo J, Nordaby Roberto A, Vilariño Jorge O, Paragano Antonio, Cacharrón José L, Machado Rogelio A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:4-22.
45. Guerin P, El Mouatassim S, Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the preimplantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update.* 2001;7:175-89.
46. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 2003;79:829-43.
47. Ashok Agarwala, Sajal Gupta, Suresh Sikkab. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:325-32.
48. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, et al. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch.* 2004;444:49-55.
49. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol.* 2006;572:25-30.
50. Ejima K, Nanri H, Toki N, Kashimura M, Ikeda M. Localization of thioredoxin reductase and thioredoxin in normal human placenta and their protective effect against oxidative stress. *Placenta.* 1999;20:95-101.
51. Jungwon Mina, Hyesook Park, Bohyun Park, Young Ju Kimb, Jongsun Park, Hwayoung Lee, et al. Paraoxonase gene polymorphism and vitamin levels during pregnancy: Relationship with maternal oxidative stress and neonatal birthweights. *Reprod Toxicol.* 2006;22:418-24.
52. Young-Ju Kim, Yun-Chul Hong, Kwan-Hee Lee, Heon Joo Park, Eun Ae Park, Hye-Sung Moon, et al. Oxidative stress in pregnant women and birth weight reduction. *Reprod Toxicol.* 2005;19:48-92.

53. Agata Karowicz-Bilinska, Kornelia Kedziora-Kornatowska, Grzegorz Bartosz. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth restriction. Free Radic Res. 2007;41(8): 870-3.

Recibido: 22 de diciembre de 2008.

Aprobado: 10 de enero de 2009.

Dr. *Jesús Corría Osorio*. Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley".
Filiial Bayamo. Granma, Cuba.

E-mail: jesusc.grm@infomed.sld.cu